

肝十二指腸間膜の郭清をともなった胃切除後の 胆道運動機能異常に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座（主任：宮崎逸夫教授）

角 谷 直 孝

（平成3年3月29日受付）

肝十二指腸間膜の郭清をともなった胃切除後の病態を、特に胆道運動機能の面から解明するため、雑種の成熟イヌをもちいて、胆道系に分布する神経を温存した胃切除（非郭清群）と、肝十二指腸間膜の郭清を加えた胃切除（郭清群）の2群を作製し、胃切除前、直後、4週後、8週後に胆嚢運動、Oddi筋運動、胆道の病理組織を含む形態学的ならびに細菌学的検索を行うと同時に、Cholecystokinin (CCK) 分泌の検索を、胃切除後4週後に無処置のイヌを対照群として、非郭清群、郭清群について行った。胆嚢基礎圧、セルレイン負荷後の胆嚢絶対収縮圧は非郭清群、郭清群ともに4週後、8週後に胃切除前に比べ低い値を示したが、両群間に差を認めなかった。一方、セルレイン負荷後の胆嚢収縮圧は非郭清群、郭清群ともに全経過を通じて変化なく、両群間にも差を認めなかった。Oddi筋基礎圧は郭清群において4週後、8週後に胃切除前に比べ低い値を示し、非郭清群に比べ有意に低かった。しかし、Oddi筋振幅、収縮回数は非郭清群、郭清群ともに全経過を通じて変化なく、両群間に差を認めなかった。セルレイン負荷後のOddi筋基礎圧、振幅は非郭清群、郭清群ともに4週後、8週後に胃切除前に比べ低い値を示したが、両群間に差を認めず、セルレイン負荷後のOddi筋収縮回数は両群ともに全経過を通じて変化なく、両群間にも差を認めなかった。空腹時胆嚢面積は非郭清群、郭清群ともに4週後、8週後に胃切除前に比べ高い値を示し、両群間に差を認めなかったが、胆管径は4週後、8週後に非郭清群、郭清群ともに胃切除前に比べ高い値を示し、さらに郭清群においては非郭清群に比べ有意に高い値を示した。胆嚢胆汁培養陽性率は非郭清群、郭清群の両群間に差を認めなかったが、病理組織学的所見では非郭清群に比べ、郭清群において胆嚢リンパ滲胞の形成が高頻度かつ高度に観察され、胆管では非郭清群において変化を認めなかったのに対し、郭清群においては胆管炎を示唆する所見が観察された。空腹時、ならびに食餌負荷後の血中CCK濃度は対照群に比べ、非郭清群、郭清群ともに高い値を示し、両群間に差を認めなかった。以上より、肝十二指腸間膜の郭清をともなった胃切除後には、Oddi筋の基礎圧の低下、胆管径の拡張が認められ、胆汁のうっ滞や胆道内の逆行性感染が郭清を加えない場合に比べ高度となることから、胃切除後の結石形成が促進されるものと推論した。

Key words gastrectomy, dissection of the hepatoduodenal ligament, biliary motor activity, biliary stasis, biliary infection

胃切除後、あるいは迷走神経切離後には胆石症をはじめとする胆嚢病変が発生しやすいことが従来より報告されてきた^{1)~3)}。近年、腹部超音波をはじめとする画像診断法の発達により、特に胆嚢を中心とした運動機

能の評価が比較的容易となり、胃切除後の胆嚢運動機能異常に関する知見が集積されつつある^{4)~10)}。一方、胃切除後の胆道運動機能を解明する際、胆嚢運動とともにOddi筋運動の解明も重要な問題であるが、この

Abbreviations: CCK, cholecystokinin; ERCP, endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography; Oddi筋, Oddi括約筋; RIA, radioimmunoassay; 胃切除後胆石, 胃切除後胆石症; 郭清群, 肝十二指腸間膜の郭清をともなった胃切除; 非郭清群, 肝十二指腸間膜の郭清をともなわない胃切除

点に関する臨床的、実験的な知見はいまだ少ない¹¹⁾¹²⁾。ところで、最近では良性潰瘍に対する胃切除術が減少し、その一方で胃癌に対する胃切除術が広く行われている。とりわけ進行胃癌に対しては、肝十二指腸間膜をはじめとする広範な郭清をともなった胃切除術が一般的となっており、肝十二指腸間膜の徹底的な郭清により術後の急性胆嚢炎や胆石症が高率に発症するとの報告もある¹³⁾。このように、郭清をともなった胃切除後の胆道運動機能を解明することは臨床的にもきわめて重要な問題であるが、この問題に関する実験的な研究はいまだみられない。

そこで今回、著者は雑種の成熟イヌに肝十二指腸間膜の郭清をともなった胃切除をおこない、胃切除における肝十二指腸間膜郭清の胆道運動機能に与える影響を検討したところ、いくつかの興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 実験動物および作製法

体重 9-14kg の雑種の成熟イヌを使用した。術前約 24 時間絶食の後、塩酸ケタミン 15mg/kg、硫酸アトロピン 0.025mg/kg を筋注し、チオペンタール 7.5mg/kg 静注にて導入後、ただちに気管内挿管をおこなった。その後、ミオブロック 0.1mg/kg にて筋弛緩を得、酸素、笑気にて調節呼吸をおこなった。

1. 非郭清群の作製法

上腹部正中切開にて開腹後、大網を脾下縁にて結紮、切離線を脾臓側、十二指腸側にすずめ、右胃大網動脈を結紮、切離した。なお、胃切除範囲を一定にするため、左胃大網動脈の胃壁への血管 2 本を温存した。つづいて右胃動脈を胃壁流入部で結紮、切離、十二指腸断端を閉鎖後、左胃動脈下行枝を 2 本、結紮、切離し、胃の切離線を決定した。以上の操作により胆道系に分布する神経を温存した胃切除をおこない、ビルロート 2 法により残胃と空腸を全層一層縫合にて再建した。術中の輸液は乳酸加リンゲル液 500ml/hr を使用し、術後には 5%ブドウ糖加電解質液 1000-1500 ml/day を使用した。術後の輸液は、外頸静脈より中心静脈内に留置したカテーテルより 4-7 日間おこない、抗生剤（フルマリン^R 0.5g/day）を 4 日間投与した。経口摂取は 3-5 日目より徐々に分量をふやして 1 日 1 回おこない、鶏頭や肉缶詰を適量与えた。以上の手術後、耐術し 4 週間以上経過したものを非郭清群（4 週間経過 $n=5$ 、8 週間経過 $n=5$ ）とし、各時点において再開腹し、以下に述べる種々の測定をおこなった。なお、今回の実験の測定に際し、総胆管の切開をおこなうが、測定後に総胆管切開創を閉鎖、修復する

ことは、イヌの総胆管がきわめて細いため技術的に困難であり、たとえ修復できたにせよ、胆汁うっ滞の原因となる可能性があり本実験には適さない。以上のような理由で 1 頭のイヌを経時的に追跡することが不可能なことから、胃切除前ならびに胃切除直後のデータの測定は以下のようにおこなった。開腹後、ただちに胆嚢、総胆管を同定し、胆嚢管を結紮、総胆管を切開し測定をおこなったものを非郭清群の前値とした。つづいて胃切除をおこない、測定したものを非郭清群の直後の値とした ($n=5$)。つまり、前ならびに直後のデータは同一のイヌによる変化を、4 週間後、8 週間後のデータは異なるイヌのものである（図 1）。

2. 郭清群の作製法

上記の胃切除に加え、肝十二指腸間膜を中心に郭清を追加したものを郭清群とした。すなわち、総胆管、門脈、総肝動脈、胃十二指腸動脈、および腹腔動脈周囲のリンパ節やリンパ管、神経、結合組織を完全に摘除し、小網を肝十二指腸間膜左縁より食道裂孔にいたるまで肝下面付着部で胃とともに切除した。本操作により、胆道系に分布する迷走神経肝枝はもとより交感神経系の成分もほぼ完全に切離されたことになる。術中、術後の管理は非郭清群と同様におこない、耐術し 4 週間以上経過したものを郭清群（4 週間経過 $n=5$ 、8 週間経過 $n=5$ ）として、非郭清群と同様の測定をおこなった。また、前ならびに直後のデータも非郭清群と同様にもとめた ($n=5$)（図 1）。

II. 測定項目ならびに方法

1. 胆道内圧からの検討

実験動物作製と同様の方法で全身麻酔下に開腹後、以下の測定をおこなった。

1) 胆嚢運動

開腹後、胆嚢を同定し、胆嚢管を結紮、胆嚢を閉鎖系とした。胆嚢底部にタバコ縫合をかけ、中心にあげた小孔より 7 フレンチのマイクロチップ圧トランスデューサー（日本光電社、東京）を胆嚢内に挿入、固定した。トランスデューサーはアンプを内蔵したポリグラフ RM6000（日本光電社、東京）に接続し、大気圧をゼロとして、胆嚢内の基礎圧を測定した。つづいて、外因性負荷に対する胆嚢収縮能を検討する目的で、セルレイン 0.2 μ g/kg を静注し、5 分後の収縮圧、ならびに絶対収縮圧（基礎圧 + 収縮圧）を測定した。これらの測定を非郭清群、郭清群の前、直後、4 週後、8 週後に行った（図 2）。

2) Oddi 筋運動

総胆管を同定後、長軸に対して横方向に胆管に切開を加え、この切開孔より十二指腸側に 6 フレンチのマ

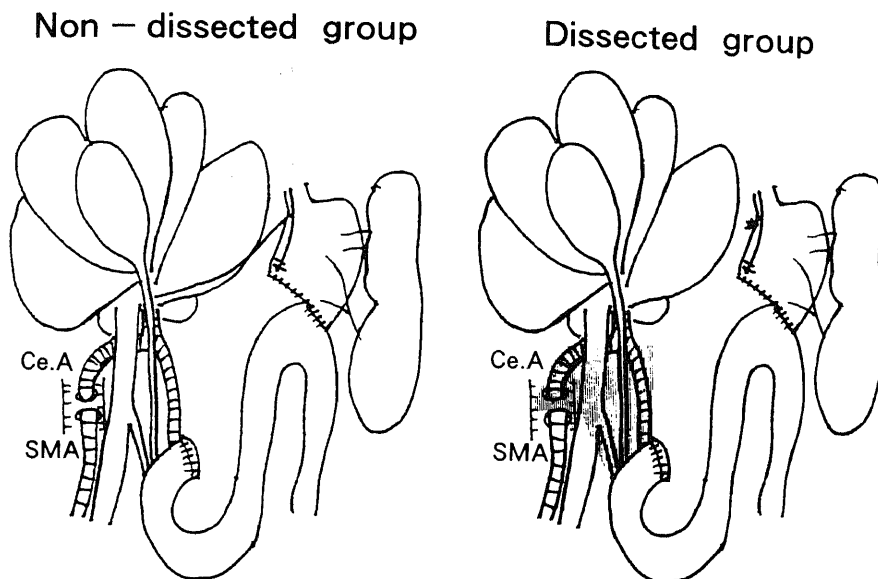


Fig. 1. Schema of operative procedures; Non-dissected group means simple gastrectomy without dissection of the hepatoduodenal ligament. Dissected group means gastrectomy with dissection of the hepatoduodenal ligament. Reconstruction of Billroth II method was performed after gastrectomy in each group. The shaded area represents the portion of dissection of the hepatoduodenal ligament. Ce. A, celiac artery; SMA, superior mesenteric artery.

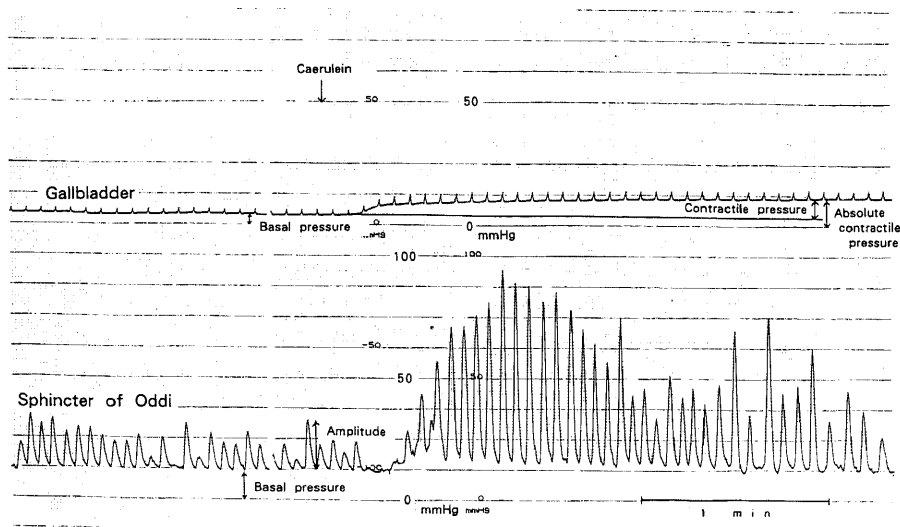


Fig. 2. Pressure record from gallbladder and sphincter of Oddi: Intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ induces tonic contraction of gallbladder. Small sharp waves on gallbladder basal pressure represent waves by respiration. Record from sphincter of Oddi indicates irregular phasic contraction. Intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ induces increased basal pressure and amplitude of sphincter of Oddi.

イクロチップ圧トランスデューサーを挿入，受圧部を Oddi 筋部に留置し，この部の圧変化を胆嚢運動と同様の方法で，大気圧をゼロとして測定した．挿入後 5-15 分間は刺激による Oddi 筋の興奮を認めたため，約 30 分間運動を観察し，運動が安定したところで，Oddi 筋の運動性を，基礎圧，振幅，1 分間あたりの収縮回数の 3 つのパラメーターで表現した．つづいて，セルレイン $0.2 \mu\text{g/kg}$ を静注し，負荷後 5 分間の基礎圧，振幅，収縮回数を記録し，その平均値を負荷後のデータとした．これらの測定を非郭清群，郭清群の前，直後，4 週後，8 週後に行った (図 2)．

2. 胆道の病理組織を含む形態学的，ならびに細菌学的検討

1) 空腹時胆嚢面積ならびに総胆管径の計測

非郭清群，郭清群の各群，各時期において，開腹後すべての操作に先だて胆嚢の長径，短径，総胆管径を計測した．胆嚢の長径×短径をもって空腹時胆嚢面積とした．総胆管径の測定部位は十二指腸の上縁 1cm とした．

2) 胆嚢内胆汁培養

非郭清群，郭清群の各群，各時期において，胆嚢運動測定後，胆嚢内より胆汁を約 0.5ml 無菌的に滅菌スピッツ，滅菌嫌気ポーターに採取し，細菌培養検査に供した．

3) 病理組織学的所見

非郭清群，郭清群の各群，各時期において，胆嚢運動，Oddi 筋運動測定後，イヌを犠牲死させ，胆嚢，胆管，乳頭部を含む十二指腸を取り出し，10%ホルマリンにて固定した．胆嚢は長軸に沿って切開を加え，1 検体につき 4-6 切片を作成，乳頭部は，胆管，乳頭部を含む長軸方向に対し切片を作成し，パラフィン包埋後ヘマトキシリン・エオジン染色をおこない，リンパ球浸潤，リンパ濾胞形成，線維化の程度を観察した．胆嚢リンパ濾胞形成の程度は，いずれの切片にも認めない (-)，1 切片に 1，2 個認める (+)，1 切片に 3 個以上かつ全ての切片に観察される (++) の 3 段階に分類した．

3. Cholecystokinin (CCK) 分泌の検討

1) 血中 CCK 濃度の測定

非郭清群，郭清群のイヌが術後 4 週を経過した時点において，任意に非郭清群の 5 頭，郭清群の 4 頭を用いて，食餌負荷前ならびに負荷後 5，10，20，30，60，90，120 分後の血中 CCK 濃度を OAL656 抗体 (大塚アッセイ研究所，徳島) をもちいた放射免疫アッセイ (RIA) 法にて測定した¹⁴⁾．食餌負荷としては，肉缶詰 360g (ビタワンビーフ[®]) を使用し，採血は外頸静脈

より中心静脈内に留置したカテーテルよりおこない，氷冷した EDTA，トラジロール入り採血管に採取，ただちに血漿を分離し，-80 度にて測定まで保存した．なお，対照として無処置の正常のイヌ 6 頭を使用した (対照群)．なお，測定感度以下 ($<7.5 \text{pg/ml}$) のデータは 7.5pg/ml としてあつかった．

III. 実験成績の統計学的検討

データはすべて平均±標準誤差にて表した．非郭清群，郭清群の 2 群間の平均値の差の検定，ならびに同一群間での各時期における平均値の差の検定には，二元配置分散分析を用いた．また，血中 CCK 濃度の差の検定にはノン・パラメトリックな Kruskal-Wallis の方法を用いた．2 群間の百分率の差の検定にはカイ 2 乗検定を用い $p < 0.05$ を有意差ありとした．

成 績

I. 胆道内圧からの検討

1. 胆嚢運動

1) 胆嚢基礎圧の経時的推移

非郭清群では，前 $11.5 \pm 1.1 \text{mmHg}$ ，直後 $14.9 \pm 1.7 \text{mmHg}$ と変化を認めなかったが，4 週後 $6.6 \pm 1.3 \text{mmHg}$ ，8 週後 $7.4 \pm 1.0 \text{mmHg}$ と 4 週後，8 週後では前に比べ胆嚢基礎圧の有意の低下を認めた．一方，郭清群では，前 $13.3 \pm 2.0 \text{mmHg}$ ，直後 $14.8 \pm 1.7 \text{mmHg}$ ，4 週後 $7.1 \pm 0.4 \text{mmHg}$ ，8 週後 $5.9 \pm 0.2 \text{mmHg}$ と 4 週後，8 週後には前に比べ胆嚢基礎圧の有意の低下を認めたが，非郭清群，郭清群の両群間には差を認めなかった (図 3)．

2) セルレイン負荷後の胆嚢収縮圧の経時的推移

非郭清群では，前 $9.7 \pm 1.4 \text{mmHg}$ より直後に $6.8 \pm 0.7 \text{mmHg}$ と低下傾向を認めたが，4 週後 $7.9 \pm 0.3 \text{mmHg}$ ，8 週後 $7.5 \pm 1.3 \text{mmHg}$ と回復傾向を示し，前に比べ差を認めなかった．郭清群においても前 $9.6 \pm 0.9 \text{mmHg}$ より直後 $6.6 \pm 1.0 \text{mmHg}$ ，4 週後 $7.8 \pm 0.8 \text{mmHg}$ ，8 週後 $9.0 \pm 0.4 \text{mmHg}$ と非郭清群と同様の推移を示し，両群間に差を認めなかった (図 4)．

3) セルレイン負荷後の胆嚢絶対収縮圧の経時的推移

非郭清群では，前 $21.2 \pm 1.9 \text{mmHg}$ ，直後 $21.7 \pm 1.7 \text{mmHg}$ と変化を認めなかったが，4 週後 $14.5 \pm 1.5 \text{mmHg}$ ，8 週後 $14.9 \pm 0.8 \text{mmHg}$ と 4 週後，8 週後では前に比べ絶対収縮圧の有意の低下を認めた．郭清群においても，非郭清群とまったく同様の推移を示し，前 $22.9 \pm 2.2 \text{mmHg}$ ，直後 $21.4 \pm 2.4 \text{mmHg}$ ，4 週後 $14.9 \pm 0.9 \text{mmHg}$ ，8 週後 $14.9 \pm 0.4 \text{mmHg}$ と 4 週後，8 週後には前に比べ絶対収縮圧の有意の低下を認

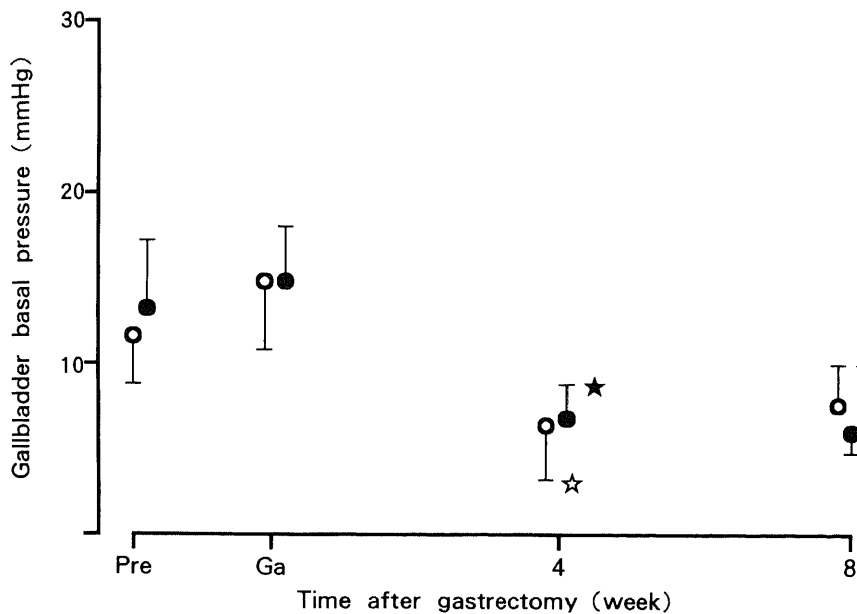


Fig. 3. Changes of gallbladder basal pressure after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. ☆, $p < 0.05$ compared to Pre in non-dissected group; ★, $p < 0.05$ compared to Pre in dissected group; Pre, pre-gastrectomy; Ga, immediately after gastrectomy.

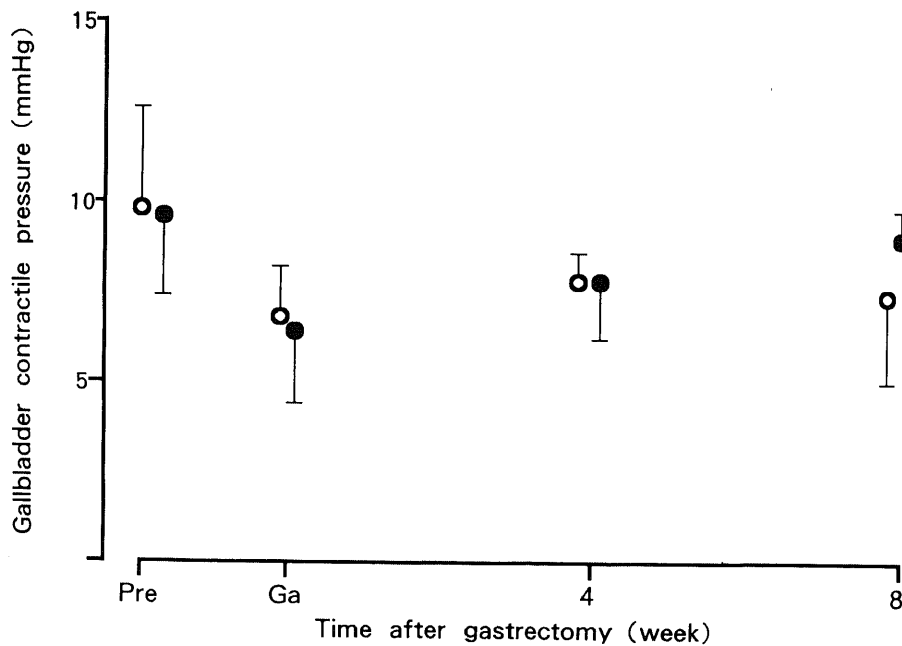


Fig. 4. Changes of gallbladder contractile pressure after intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs.

めた。しかし、非郭清群、郭清群の両群間には差を認めなかった(図5)。

2. Oddi 筋運動

1) Oddi 筋基礎圧の経時的推移

非郭清群では、前 15.8 ± 2.4 mmHg、直後 13.5 ± 1.3 mmHg、4週後 11.6 ± 0.7 mmHg、8週後 14.3 ± 1.5 mmHgと全経過を通じ基礎圧に変化を認めなかった。一方、郭清群においては、前 17.3 ± 2.3 mmHg、直後 16.3 ± 1.0 mmHgと変化を認めなかったものの、4週後 6.9 ± 0.3 mmHg、8週後 8.9 ± 0.8 mmHgと4週後、8週後には前に比べ基礎圧の有意の低下を認めた。さらに、両群間の差についてみると、郭清群においては4週後、8週後いずれの時期においても非郭清群に比べ基礎圧の有意の低下を認めた(図6)。

2) Oddi 筋振幅の経時的推移

非郭清群では、前 17.9 ± 3.4 mmHg、直後 15.3 ± 3.6 mmHgと変化を認めなかったが、4週後には 10.3 ± 2.1 mmHgと低下傾向を認めた。しかし、8週後には 14.0 ± 1.7 mmHgと回復傾向を示した。一方、郭清群においては、前 16.5 ± 1.5 mmHg、直後 12.6 ± 2.0 mmHg、4週後 14.9 ± 1.5 mmHg、8週後 15.5 ± 3.1 mmHgと全経過を通じほぼ一定に推移し、差を認め

なかった。さらに、両群間の差についてみると、4週後に非郭清群では郭清群に比べ振幅の低下傾向を認めたが、直後、8週後においては差を認めなかった(図7)。

3) Oddi 筋収縮回数の経時的推移

非郭清群では、前 8.8 ± 1.6 /分、直後 8.4 ± 1.9 /分と変化を認めなかったが、4週後 11.4 ± 0.7 /分、8週後 8.0 ± 1.1 /分と4週後にやや高値をとる傾向を示した。一方、郭清群においては、術前 9.0 ± 1.5 /分、直後 7.2 ± 1.7 /分、4週後 10.0 ± 1.0 /分、8週後 9.9 ± 0.5 /分と直後にやや低値をとる傾向を示した。しかし、非郭清群、郭清群の両群間には差を認めなかった(図8)。

4) セルレイン負荷後の Oddi 筋基礎圧の経時的推移

非郭清群においては、前 20.1 ± 2.3 mmHg、直後 17.7 ± 2.0 mmHg、4週後 13.3 ± 1.0 mmHg、8週後 12.9 ± 1.0 mmHgと4週後、8週後には前に比べセルレイン負荷後の Oddi 筋基礎圧の有意の低下を認めた。一方、郭清群においても、前 20.5 ± 2.2 mmHg、直後 25.0 ± 3.5 mmHg、4週後 9.8 ± 0.9 mmHg、8週後 10.1 ± 0.8 mmHgと4週後、8週後には前に比べ有意の低下を認めた。さらに、非郭清群、郭清群の2群間

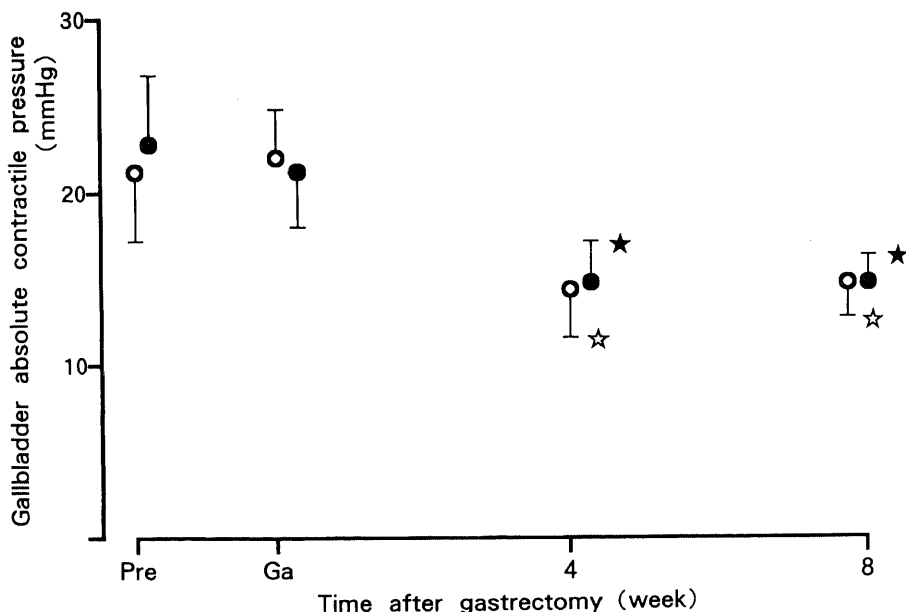


Fig. 5. Changes of gallbladder absolute contractile pressure after intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each Value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. ☆ & ★, referred to Fig. 3; Pre & Ga, referred to Fig. 3.

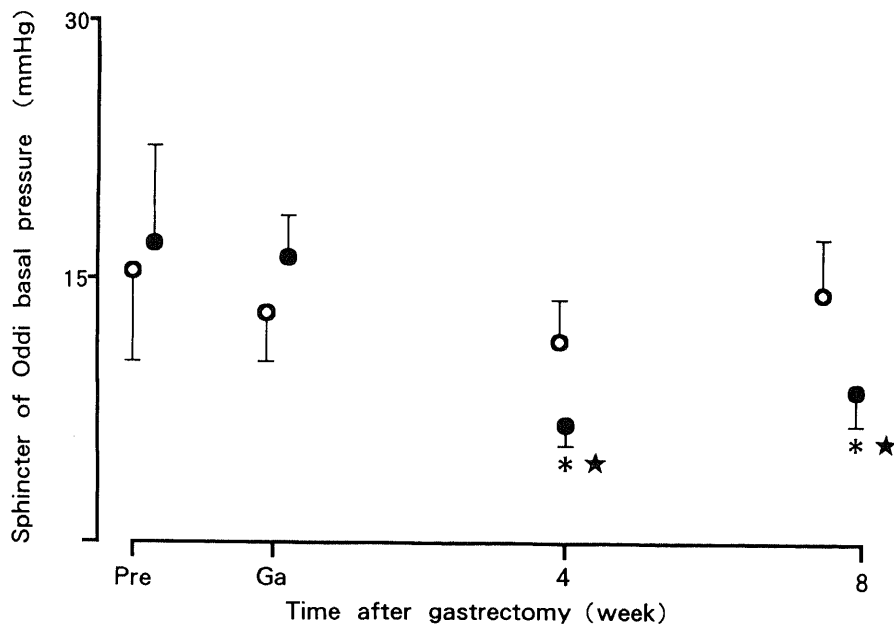


Fig. 6. Changes of sphincter of Oddi basal pressure after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. *, $p < 0.05$ compared to non-dissected group; ★, referred to Fig. 3.

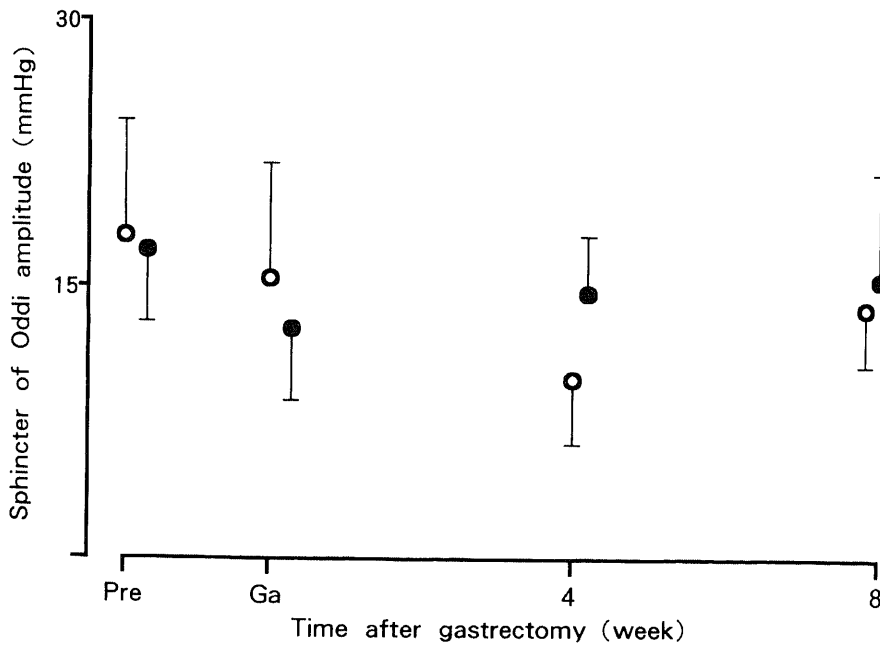


Fig. 7. Changes of sphincter of Oddi amplitude after gastrectomy in two group. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs.

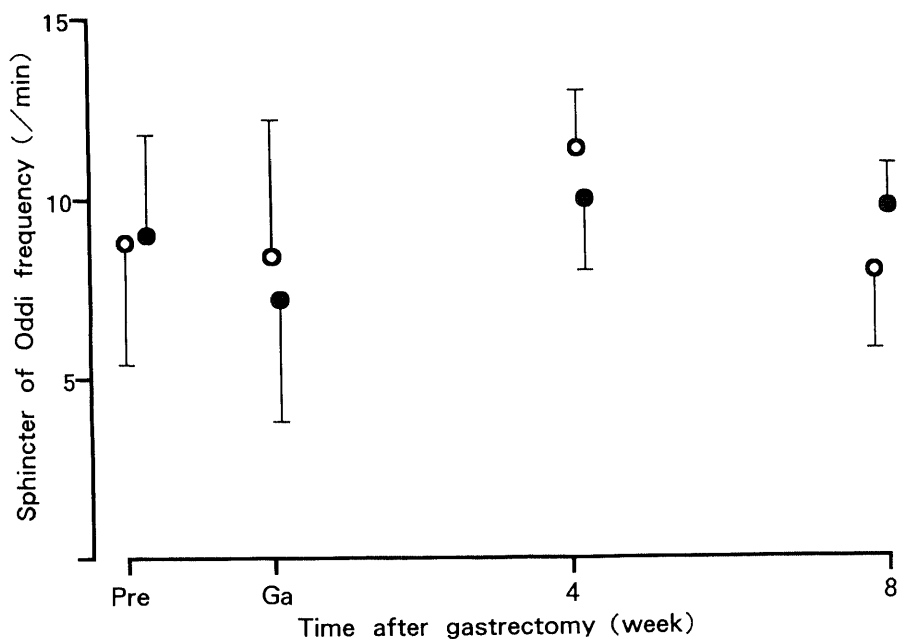


Fig. 8. Changes of sphincter of Oddi frequency after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs.

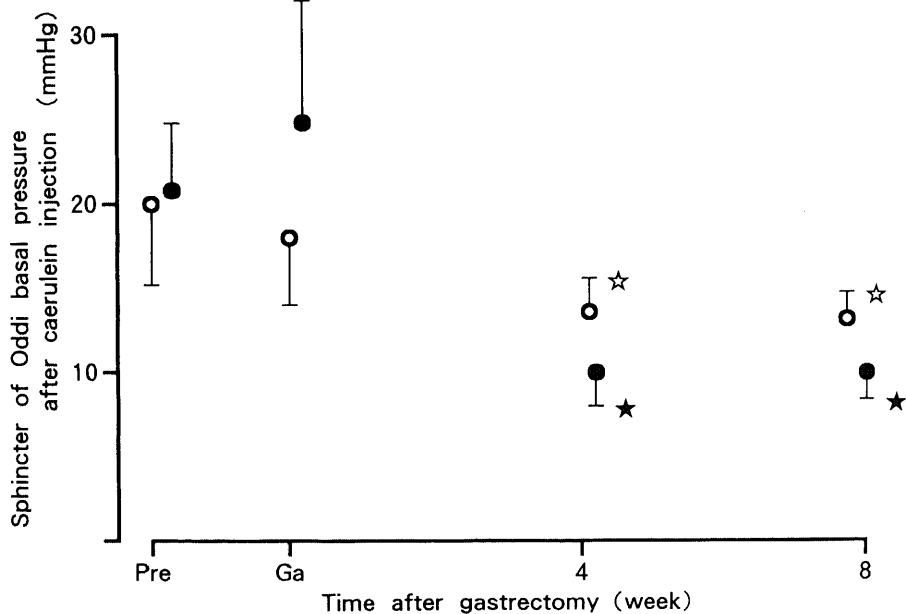


Fig. 9. Changes of sphincter of Oddi basal pressure after intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. ☆ & ★, referred to Fig. 3.

の差について検討すると、直後には郭清群が非郭清群に比べ高値の傾向を示し、4週後、8週後には郭清群が非郭清群に比べ低値の傾向を示したが、両群間に有意差を認めなかった(図9)。

5) セルレイン負荷後の Oddi 筋振幅の経時的推移
非郭清群においては、前 33.4 ± 3.3 mmHg、直後 26.6 ± 1.2 mmHg、4週後 14.7 ± 5.2 mmHg、8週後 18.4 ± 3.9 mmHg と4週後、8週後には前に比べセルレイン負荷後の Oddi 筋振幅の有意の低下を認めた。一方、郭清群においても、前 30.9 ± 2.0 mmHg、直後 28.0 ± 5.4 mmHg、4週後 17.5 ± 2.0 mmHg、8週後 18.4 ± 2.9 mmHg と4週後、8週後には前に比べ有意の低下を認めた。しかし、非郭清群、郭清群の両群間には差を認めなかった(図10)。

6) セルレイン負荷後の Oddi 筋収縮回数の経時的推移

非郭清群においては、前 9.8 ± 1.6 /分、直後 10.9 ± 1.0 /分、4週後 10.8 ± 0.9 /分、8週後 9.8 ± 1.8 /分と差を認めなかった。一方、郭清群においても前 9.5 ± 1.5 /分、直後 9.9 ± 1.0 /分、4週後 9.8 ± 1.0 /分、8週後 9.8 ± 0.8 /分と差を認めなかった。さらに、非郭清群、郭清群の2群間についても各時期において差を認めなかった(図11)。

II. 胆道の病理組織を含む形態学的ならびに細菌学的検討

1. 空腹時胆嚢面積の経時的推移

非郭清群においては、前 13.3 ± 0.6 cm²、直後 13.3 ± 0.6 cm²と変化を認めなかったが、4週後 24.0 ± 2.4 cm²、8週後 23.5 ± 2.0 cm²と4週後、8週後には前に比べ空腹時胆嚢面積の有意の増大を認めた。一方、郭清群においても前 12.9 ± 0.5 cm²、直後 12.9 ± 0.5 cm²、4週後 26.3 ± 2.2 cm²、8週後 26.9 ± 1.7 cm²と4週後、8週後に有意の増大を認めた。さらに、非郭清群、郭清群の両群間の差についてみると、郭清群においては4週後、8週後に、非郭清群に比べ空腹時胆嚢面積の増大傾向を認めたが有意のものではなかった(図12)。

2. 胆管径の経時的推移

非郭清群においては、前 1.8 ± 0.2 mm、直後 1.8 ± 0.2 mmと変化を認めなかったが、4週後 3.1 ± 0.1 mm、8週後 3.5 ± 0.3 mmと胆管径は経時的に増大を示し、4週後、8週後には前に比べ有意の増大を認めた。一方、郭清群においても、前 1.9 ± 0.2 mm、直後 1.9 ± 0.2 mm、4週後 5.6 ± 1.1 mm、8週後 6.4 ± 1.2 mmとやはり経時的に増大を示し、4週後、8週後には前に比べ有意の増大を認めた。さらに、非郭清群、郭清群の2群間の差についてみると、郭清群において

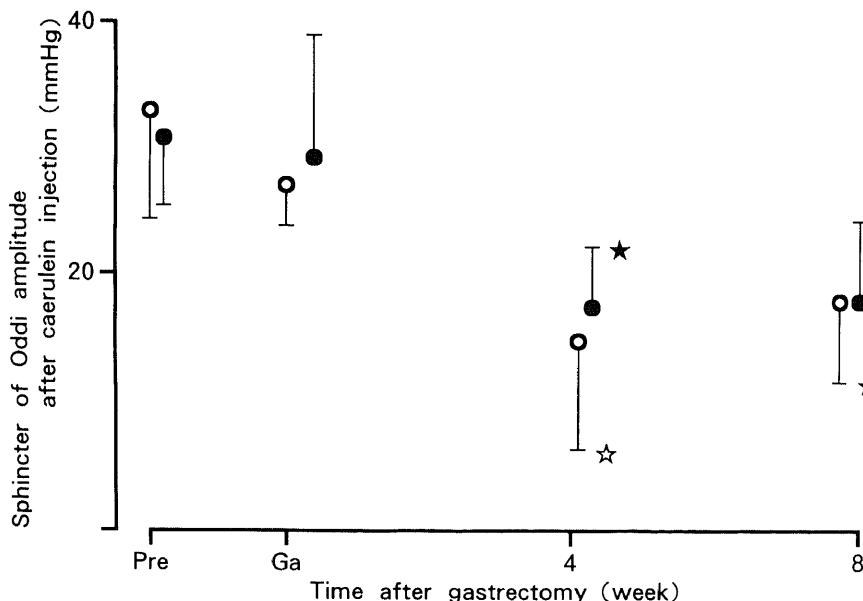


Fig. 10. Changes of sphincter of Oddi amplitude after intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. ☆ & ★, referred to Fig. 3.

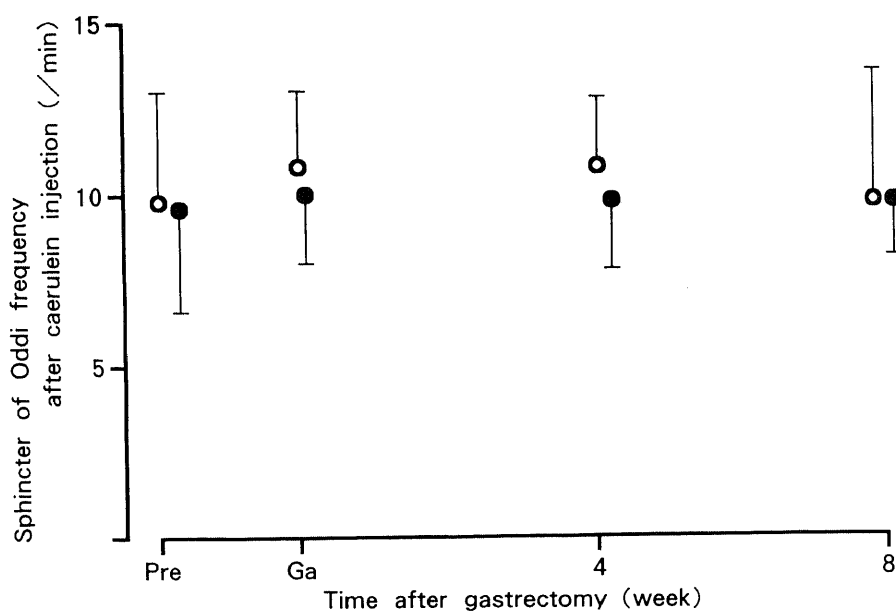


Fig. 11. Changes of sphincter of Oddi frequency after intravenous injection of caerulein $0.2 \mu\text{g/kg}$ after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents mean \pm S.E.M. in five dogs.

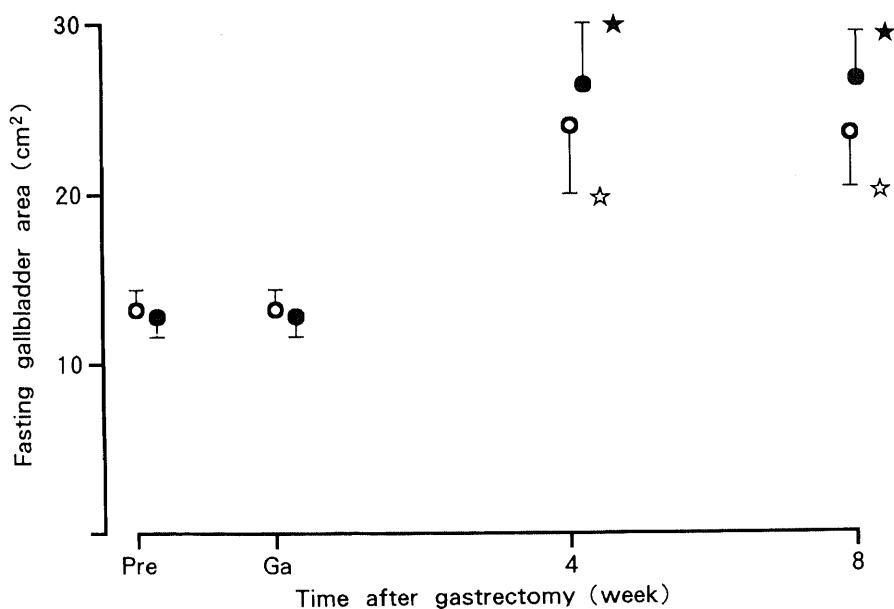


Fig. 12. Changes of fasting gallbladder area after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. ☆ & ★, referred to Fig. 3.

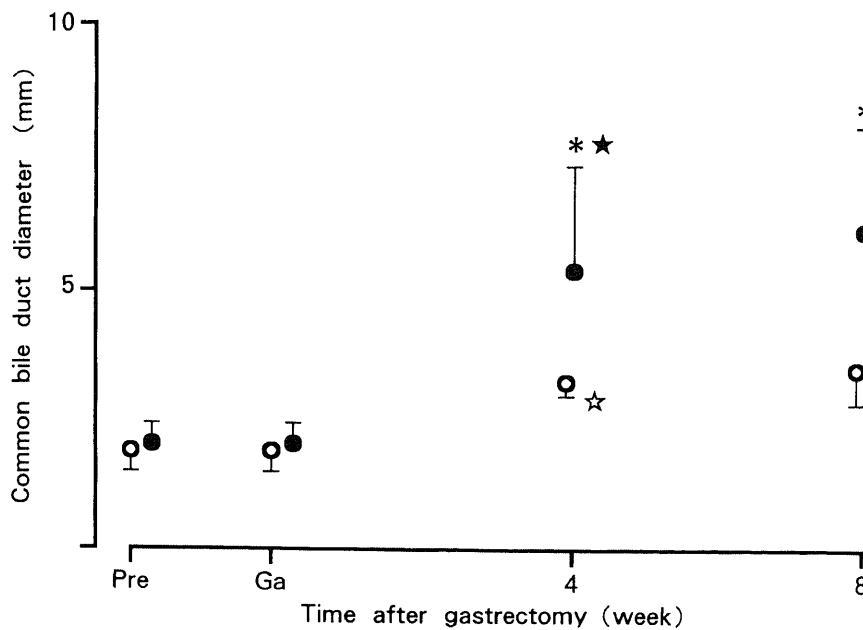


Fig. 13. Changes of common bile duct diameter after gastrectomy in two groups. ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in five dogs. *, referred to Fig. 6; ☆ & ★, referred to Fig. 3.

Table 1. Bile culture and lymph follicular formation in gallbladder on the 4th and 8th week after gastrectomy in two groups

		Dog No.	Bile culture (A)	Lymph follicule (A)	Bacteria	(A) Positive rate	(B) Positive rate	(A) and (B) Positive rate
Non-dissected group	4th week	1	(-)	(+)	enterobacter cloacae	2/10 20%	2/10 20%	3/10 30%
		2	(-)	(-)				
		3	(+)	(-)				
		4	(-)	(-)				
		5	(-)	(-)				
	8th week	1	(-)	(-)	E.coli			
		2	(-)	(-)				
		3	(+)	(+)				
		4	(-)	(-)				
		5	(-)	(-)				
Dissected group	4th week	1	(-)	(+)	E.coli E.coli	4/10 40%	6/10 60%	8/10 80%*
		2	(-)	(-)				
		3	(-)	(+)				
		4	(+)	(-)				
		5	(+)	(-)				
	8th week	1	(-)	(-)	E.coli B.fragilis Kleb.pneumonia enterobacter cloacae E.coli			
		2	(-)	(+)				
		3	(+)	(+)				
		4	(-)	(+)				
		5	(+)	(+)				

*, $p < 0.05$ compared to non-dissected group.

Abbreviations are as follows: B. fragilis, Bacteroides fragilis; E. coli, Escherichia coli; Kleb. pneumonia, Klebsiella pneumonia.

は4週後、8週後に非郭清群に比べ胆管径の有意の増大を認めた(図13)。

3. 胆嚢胆汁培養

非郭清群、郭清群とも前、直後においては培養陽性例を認めなかった。非郭清群においては、4週後に1例、8週後に1例、計2例の陽性例を認めた。一方、郭清群においては、4週後に2例、8週後に2例、計4例の陽性例を認めたが、両群間に差を認めなかった(表1)。

4. 病理組織学的所見

1) 胆嚢

胆嚢上皮は、おおむね正常に保たれていたが、上皮下にはリンパ球が円形に集簇し、中心に芽中心をもったリンパ濾胞の形成をみる例を認めた。その頻度は、非郭清群の直後にはみられなかったものの、4週後に1例、8週後に1例、計2例のリンパ濾胞形成例を認めた。一方、郭清群においても直後にはリンパ濾胞形成例を認めなかったものの、4週後に2例、8週後に4例、計6例と経時的にリンパ濾胞形成頻度は増加した。さらに、リンパ濾胞形成の程度では、非郭清群の

Table 2. Grade of lymph follicular formation in gallbladder after gastrectomy in two groups

Time after gastrectomy	Non-dissected group			Dissected group		
	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)
Ga	5	0	0	5	0	0
4th week	4	1	0	3	1	1
8th week	4	1	0	1	1	3

Abbreviation and codes are as follows: Ga, immediately after gastrectomy; (-), lymph follicle is not visible in any cross section; (+), one or two lymph follicles are visible in some cross sections; (++) , more than three lymph follicles are visible in any cross section.

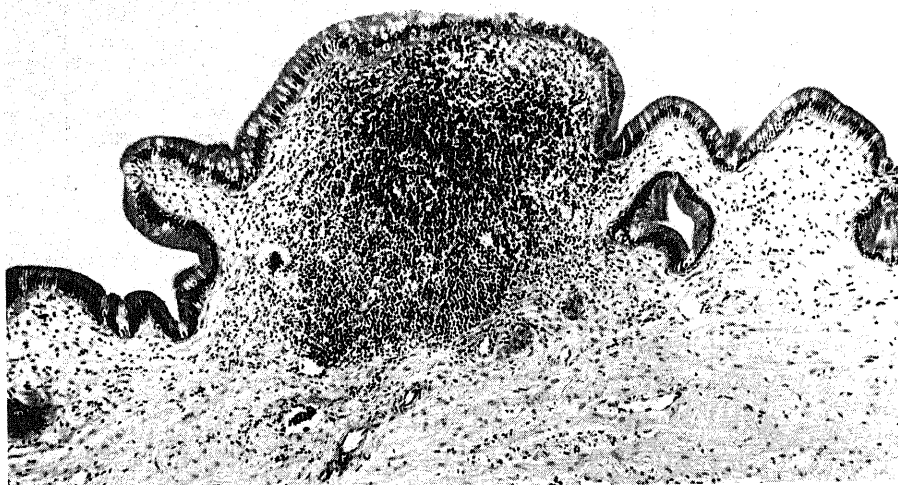


Fig. 14. Low power view of a cross section of gallbladder on the 8th week after gastrectomy in dissected group. The epithelium of gallbladder is almost normal, but a lymph follicle is visible in the submucosal region ($\times 50$, hematoxylin-eosin stain).

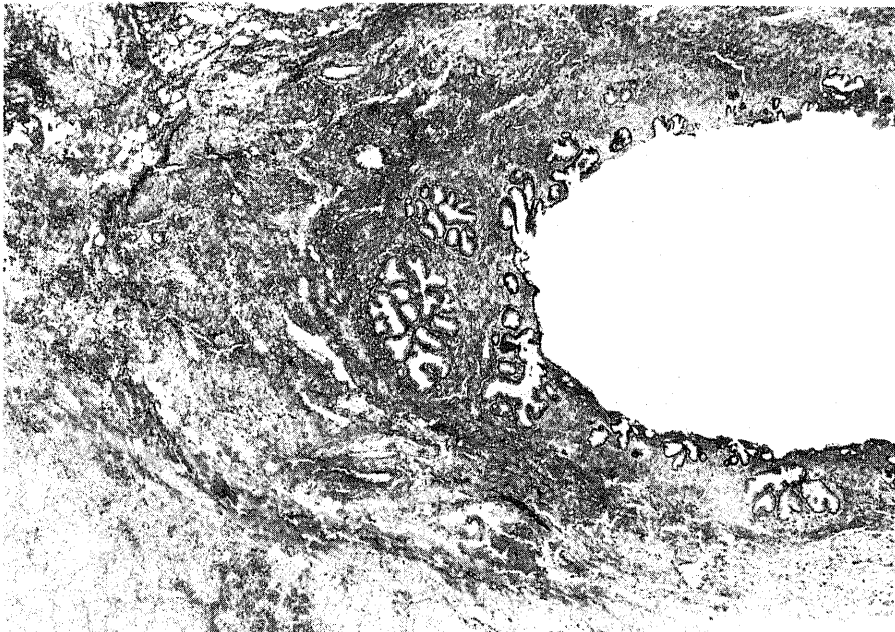


Fig. 15. Low power view of a cross section of common bile duct on the 8th week after gastrectomy in dissected group. Lymphocyte infiltration, detachment of epithelium and ductal proliferation are observed in the common bile duct wall ($\times 50$, hematoxylin-eosin stain).

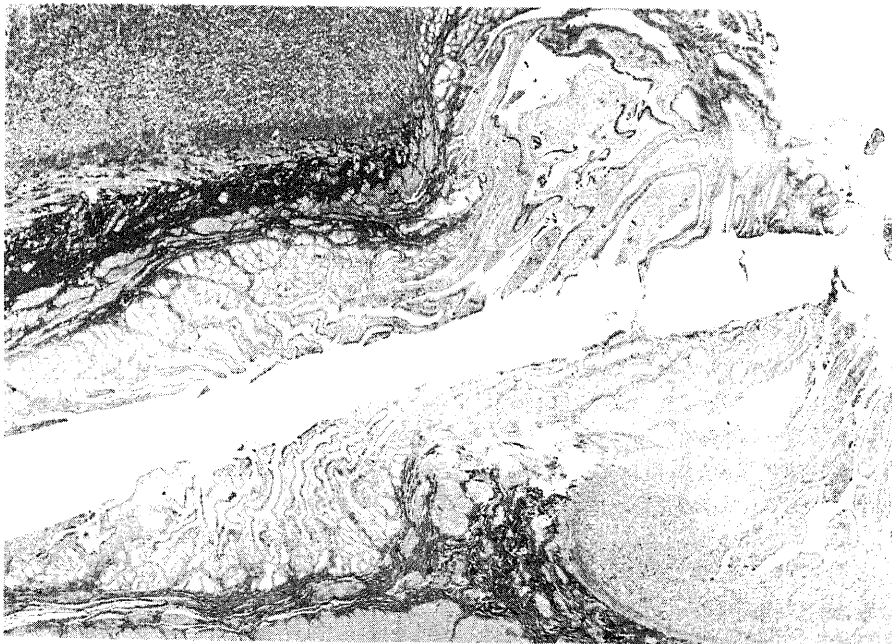


Fig. 16. Low power view of a cross section of papilla. Lymphocyte infiltration or fibrosis are not visible around the sphincter of Oddi ($\times 20$, hematoxylin-eosin stain).

リンパ濾胞形成例2例はいずれも(+)であったのに対し、郭清群のリンパ濾胞形成例6例は、(+)2例、(++)4例とリンパ濾胞の形成程度においても、郭清群は非郭清群に比べ高度であった。また、4週後、8週後の胆嚢胆汁培養陽性例、もしくはリンパ濾胞形成例の頻度を検討すると、非郭清群3例、30%であったのに対し、郭清群8例、80%と郭清群において有意に高頻度であった(表1、表2、図14)。

2) 胆管

非郭清群においては、各時期とも胆管の上皮は保たれ、リンパ球浸潤等の慢性炎症を示唆する所見を認めなかった。郭清群においては、4週後に1例、8週後に1例、計2例に胆管上皮の剝脱とリンパ球の浸潤、胆管付属腺の増生を認め、胆管炎の既往を示唆する所見が得られた(図15)。

3) 乳頭部

非郭清群、郭清群のいずれにおいても乳頭部の浮腫、リンパ球浸潤、線維化を認める例はなかった(図16)。

III. Cholecystokinin (CCK) 分泌の検討

1. 空腹時血中 CCK 濃度

食餌負荷前の血中 CCK 濃度をみると、対照群 8.7 ± 0.8 pg/ml、非郭清群 14.0 ± 2.0 pg/ml、郭清群 13.9 ± 1.6 pg/ml と非郭清群、郭清群では対照群に比べ空腹時血中 CCK 濃度が有意に高値であった。しかし、非

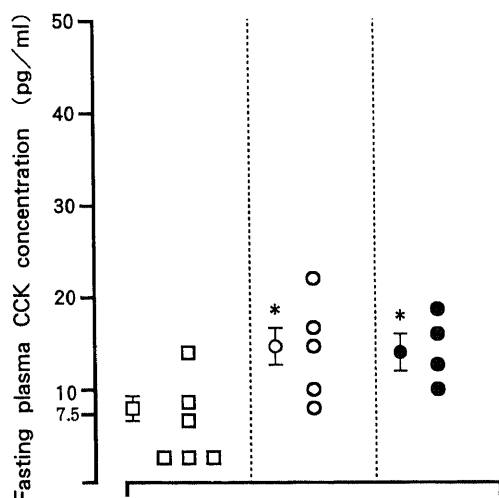


Fig. 17. Fasting plasma CCK concentration in three groups. □, control group; ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in four to six dogs. *, $p < 0.05$ compared to control group.

郭清群、郭清群の両群間に差はみられなかった(図17)。

2. 食餌負荷後の血中 CCK 最高濃度

食餌負荷後の血中 CCK 最高濃度についてみると、対照群 13.1 ± 1.3 pg/ml、非郭清群 29.1 ± 5.3 pg/ml、郭清群 22.3 ± 1.7 pg/ml と非郭清群、郭清群では対照群に比べ有意に高値を示した。しかし、非郭清群、郭清群の両群間に差はみられなかった(図18)。

考 察

近年、腹部画像診断法の発達とあいまって、胃切除後に胆石が高率に発生することが報告され¹³⁾⁴⁾¹⁰⁾¹³⁾、注目をあつめている。第17回日本胆道外科研究会においても胃切除後胆石症(胃切除胆石)に関する全国アンケートがおこなわれた。その結果によると、胃切除胆石は、ビリルビンカルシウム石、黒色石をはじめとする色素石の割合が多い、総胆管結石症の割合が通常胆石症に比べ高い、胆汁中の細菌培養陽性例の割合が高い、などの特徴を有することが明らかとなった¹⁹⁾。このような特徴をもつ胃切除胆石の成因としては、腹部超音波検査による胆嚢収縮率の検討から、術後の胆嚢収縮能の低下が報告され^{9)~10)}、その原因として胃切除にともなう迷走神経肝枝の切断が考えられてき

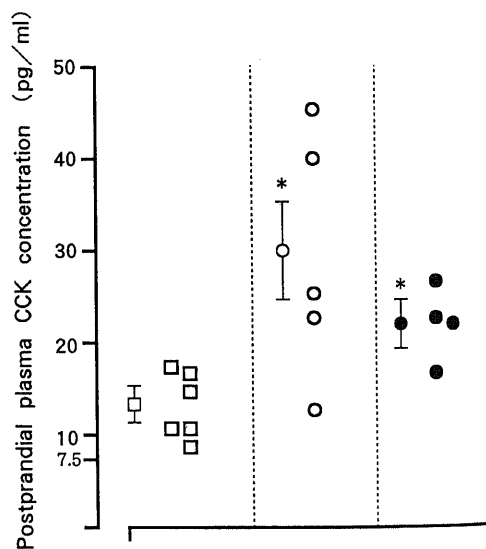


Fig. 18. The highest plasma CCK concentration after feeding in three groups. □, control group; ○, non-dissected group; ●, dissected group. Each value represents the mean \pm S.E.M. in four to six dogs. *, referred to Fig. 17.

た¹⁰¹⁸。しかし、良性潰瘍に対する胃切除においては、必ずしも迷走神経肝枝は切断されるとは限らず、胆嚢運動機能の変化が単に胃切除によって起こるのか、また胃切除の際の二次的な迷走神経肝枝の切断によるものかは明らかではない。一方、胃癌に対する広範なリンパ節郭清をともなった胃切除後には、高率に急性胆嚢炎や胆石症が発生するとの報告もみられ⁹¹³、この原因として肝十二指腸間膜内リンパ節郭清による胆嚢の血行障害¹⁷、胆道系に分布する、迷走神経肝枝はもとより交感神経成分の切断⁹¹⁹などが考えられているが、その実態は明らかではなく、また実験的な研究もみられない。さらに、良性潰瘍に対する胃切除術が減少し、胃癌に対する胃切除術が一般的となっている現在、胃癌術後の胆道運動機能を解明することは臨床的にも重要である。そこで今回、著者は雑種の成熟イヌを用いて胆道系に分布する神経を温存した胃切除と、肝十二指腸間膜の郭清を加えた胃切除をおこない、その術後の推移をおもに胆道運動機能の面から解明し、胃切除における肝十二指腸間膜郭清の影響を検討した。

臨床で、胃切除後の胆嚢運動を評価する方法として、腹部超音波による方法が広く用いられているが、現在までの知見として、胃切除後には空腹時胆嚢面積の増大がみられるという点では大方の意見の一致をみている⁴⁵⁽⁷⁷⁹⁾⁽¹⁰¹²⁾。また、ダイアン顆粒内服⁵⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾による内因性 CCK 負荷や、CCK 類似物質であるセルレイン筋注の外因性負荷⁷⁻¹⁰による胆嚢収縮率の検討でも、収縮率の低下という点ではやはり大方の意見の一致をみているようである。今回、著者は胆嚢を閉鎖系とし、その内圧変化から術後の胆嚢運動機能を評価した。その結果、胃切除後には肝十二指腸間膜郭清の有無にかかわらず、胆嚢内基礎圧の有意の低下とともに、胆嚢の有意の拡張を認めた。従って、胃切除後にみられる胆嚢の緊張性低下の一次的な原因は、迷走神経肝枝を主とする神経切離による¹⁸ものではなく、胃切除後そのものによる変化であることが強く示唆された。一方、セルレイン負荷後の胆嚢収縮圧の変化についてみると、負荷後の収縮圧は胃切除前後で変化がみられなかったものの、胃切除後に胆嚢内基礎圧が低下することを考慮にいれて、負荷後の変化を絶対収縮圧の点から検討すると、胃切除後には郭清の有無にかかわらず絶対収縮圧の有意の低下を認めた。この結果は、胆嚢の収縮に際しその支配神経はさほど積極的な意味を持たないとする Johnson ら²¹、Parkin ら²⁰、Pellegrini ら²³の結果を支持するものであった。ところで、胆嚢収縮能を規定する因子の 1 つとして今回、胆嚢を閉鎖

系とした場合の圧変化からその収縮能を検討したわけであるが、胃切除後にみられる胆嚢の拡張、絶対収縮圧の低下と相まって、胆嚢内の胆汁がうっ滞をきたしやすいことが推察され、実際胆嚢内胆汁培養の結果でも郭清の有無にかかわらず、胃切除後には陽性例を認めたことより、胆嚢運動機能の変化が胆嚢内の胆汁のうっ滞、感染に大きく関与していると考えられた。

臨床例において、胃切除後の胆道機能のうち、胆嚢運動に比べ Oddi 筋運動に関する報告は少ない¹¹。教室では従来より、胆石症に対する下部胆道付加手術の適応を決定する目的で可変式負荷胆道内圧測定法により、Oddi 筋を含む胆道系全体の機能把握を行ってきた²⁰。本法の特徴は、短時間にしかも簡単に術中に付加手術の適応の有無を決定できることであるが、一方、Oddi 筋運動の詳細な解析には限界があることも事実である。1977年 Arndorfer ら²⁸は、食道内圧検査の鋭敏な方法として、微量水灌流法 (hydraulic capillary infusion法) を開発したが、この方法を Oddi 筋運動の測定に応用して、この部の運動の鋭敏な測定が可能となった。さらに、三谷ら²⁹はカテーテルの先端に受圧部を有するマイクロチップ圧トランスデューサーをもちいて Oddi 筋運動の測定が可能であることを報告した。この圧トランスデューサーをもちいると微量水灌流法に比べ、ドリフト現象と言われる記録の際の波形の乱れが少なく、安定した波形の記録が可能である。これらの方法を用いて、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) 下に Oddi 筋の運動を記録した報告もみられるが²⁹、胃切除後、特にビルロート 2 法再建後のように、技術的に ERCP が不可能な症例もあり、必ずしも術後の症例に対し有効な方法ではない。このような理由で、臨床例においては胃切除後の胆嚢運動ほど、Oddi 筋運動に関しては解明が進んでいないのが現状である。ところで、Muller ら²⁸は実験的に、胆嚢と Oddi 筋の間に密接な協調運動が存在することを示し、また Wyatt ら²⁹は、胃や胆嚢と Oddi 筋との間に、Webb ら³⁰は胃と Oddi 筋との間に密接な協調運動が存在することを示し、これらがおもに神経を介した反射であることを報告した。胃切除後には、体液性の変化と共にこれら神経性の協調運動が欠落し、胆嚢運動のみならず Oddi 筋運動においても何らかの変化が発生することが推測されることより、著者は今回の実験において全身麻酔下に総胆管を切開し、Oddi 筋運動をマイクロチップ圧トランスデューサーをもちいて測定することとした。

胃切除後の Oddi 筋運動を、その基礎圧、振幅、収

縮回数3つのパラメーターをもちいて解析した結果、肝十二指腸間膜を中心とした郭清をともなう胃切除後には術前、直後に比べ術後4週、8週において、基礎圧の有意の低下を認めた。一方、郭清をともなわない胃切除後には、Oddi筋基礎圧の変化を認めず、郭清をともなった胃切除後の基礎圧の低下は、郭清をともなわない胃切除後4週、8週の基礎圧と比べても有意に低値であったことより、その変化は肝十二指腸間膜を中心とした郭清の結果であると考えられた。この変化は一見すると胆汁の排出に有利に働いているとも解釈できる。しかし、十二指腸内腸液の胆管内への逆流防止弁としてOddi筋が機能しているとの観点にたてば³¹⁾、Oddi筋基礎圧の低下は胆道内の逆行性感染を促進するとも考えられる。病理組織学的に胆嚢のリンパ濾胞形成の有無についてみると、郭清をともなった胃切除後には、郭清をともなわない胃切除後に比べリンパ濾胞の出現が、高率かつ高度であった。武藤ら²⁷⁾は胆嚢摘出症例の胆嚢を病理組織学的に検討した結果、胆嚢にみられるリンパ濾胞の形成は、持続的かつ強力な胆嚢内の細菌感染の結果みられるものであるとし、また、中城ら²⁸⁾は胆石症として摘出された胆嚢のうちリンパ濾胞性胆嚢炎と診断された例について免疫組織学的に検討した結果、本症の発生には細菌感染に対するBリンパ球を中心とした、局所免疫機構が大きく関与していることを報告した。彼らの報告によれば、胆嚢のリンパ濾胞の形成は、胆嚢内の細菌を直接証明するのと同様か、それ以上に胆嚢内の細菌感染の既往を強く疑わせる証拠と考えられた。こういった観点にたつて、胆嚢内細菌培養陽性例、もしくは胆嚢リンパ濾胞形成例の頻度をみると、郭清をともなった胃切除後には、郭清をともなわない胃切除後に比べて、有意に胆嚢内の細菌感染を疑わせる所見が高率であったこと、さらに郭清をともなった胃切除後には2例、胆管炎の所見が観察されたことより、Oddi筋基礎圧の低下が、胆道内の逆行性感染と密接な関係にあることが強く示唆された。

次に、セルレイン負荷後のOddi筋運動について考察する。Oddi筋運動の波形を記録することが可能となってから現在に至るまで、種々の薬剤に対するOddi筋への作用が研究されてきた。なかでも胆道運動に密接な関わりをもつCCKやその類似物質とされているセルレインに関しての研究は数多いが、これまでの知見を要約すると、CCKはヒト²⁹⁾、ネコ³⁰⁾においてはOddi筋を弛緩、オポッサム³¹⁾、モルモット³²⁾、ウサギ³³⁾においてはOddi筋を興奮させ、イヌにおいては弛緩³⁴⁾させるという説、興奮³⁵⁾させるという説両者

がみられる。また、今回の実験で使ったセルレインについてみると、ヒト³⁷⁾、イヌ³⁸⁾Oddi筋を弛緩させるとする報告がある一方、著者の実験ではOddi筋の著明な興奮を認めた。この見解の相違の理由として、CCKやセルレインのOddi筋に対する種特異性、ならびに薬剤の投与量、投与方法の差、Oddi筋運動の測定法の相違などが挙げられる。事実、著者は胆嚢摘出手術の際、セルレイン $0.2\mu\text{g/kg}$ を静注し、Oddi筋の反応を検討したが、ヒトにおいてはOddi筋の著明な弛緩を観察した。いずれにせよ、イヌの手術前にはセルレインに対しOddi筋は基礎圧、振幅の上昇を伴う著明な興奮を認めたわけであるが、胃切除後4週、あるいは8週後には郭清の有無にかかわらずOddi筋の興奮性の有意の低下を認めた。つまり、胃切除後には郭清の有無にかかわらず、胆嚢やOddi筋のセルレインに対する運動能の低下が起こり、その結果、空腹時血中のCCK濃度は負のフィードバック機構によりむしろ高値に維持され、食餌負荷後にも過剰のCCKが放出されていると推察された。

さて、胃切除後のセルレイン負荷後の胆嚢、Oddi筋運動の変化を血中のCCK動態の面から考察したが、はたして生理的な状況において胆汁の有効な排出はいかにしておこなわれているのであろうか。小野³⁹⁾は、術中にシネをもちいて胆管内の造影剤のOddi筋を通しての排状状況や、放射性同位元素をもちいた胆道スキャンによる検討から、ヒトにおいてはOddi筋の弛緩期にこそ有効な胆汁排出が行われることを主張した。一方、Wattsら³⁰⁾はイヌをもちいた実験において、CCKを負荷した際、Oddi筋は持続的な興奮を示すが、胆管内にごく微量の生理食塩水を灌流してその胆管内圧を記録した場合、CCK負荷後に胆管内の灌流圧は十二指腸の一過性の興奮期に一致して上昇した後、持続的な低下をみることから、Oddi筋の興奮期にこそより効果的な胆汁の排出が行われると報告した。これらの2つの説は相反するものとしてとらえられているが、先に述べた、CCKやセルレインに対するOddi筋の種特異性を考慮にいたした場合、いずれの場合にも合目的に胆汁排出が行われているとも解釈できる³¹⁾。著者もOddi筋の弛緩期に胆汁が排出されるという小野の意見には賛同するが、これはOddi筋の律動的な運動を1つずつに分解してみた場合の現象であり、Oddi筋の運動を一定時間みた場合、その弛緩期に排出される胆汁の総量は胆汁流量、胆管内圧その他多くの因子により規定されるものであり、一概に後者の説が誤りであるとは断定できないと考える。ところで、郭清をともなった胃切除後に胆管径は術前に

比べ著明な拡張を認めた。この原因として、郭清による胆管周囲の支持組織の欠落による影響を差し引いても、術後のセルレインに対する反応の低下や Oddi 筋の基礎圧の低下が大きく関与し、胆汁のうっ滞を引き起こした結果と推察される。郭清をとまわらない、すなわち胆管周囲に機械的な操作を加えていない胃切除後においても術前に比べ胆管径の有意な拡張を認めたことは、術後のセルレインに対する Oddi 筋の反応の低下が、胆汁排出において不利な方向に働き、胆管内の胆汁の容量負荷から胆汁うっ滞をきたし、胆管の拡張をきたした結果と考えられた。

胃切除後にみられる胆石の種類は、ビリルビンカルシウム石(ピ石)、黒色石などの色素石が多いといわれているが、この両者はそれぞれ異なった機序で生成されると考えられており⁴⁰⁾、同じ胃切除後という病態でありながら、その成因は分類して考えるべきである。臼井ら⁴¹⁾は胃切除後胆石症53例について、結石の種類別に胆嚢胆汁培養、胆汁組成を検討したところ、ピ石の形成をみた例は全例ビルロート2法再建例であり、胆汁中の細菌も高率に認めたことより胃切除後のピ石生成における細菌感染の重要性を示した。また、黒色石においても半数以上に細菌感染を認めるものの、胆嚢胆汁組成についてみると、一般黒色石に比べ胃切除後にみられる黒色石では胆汁酸、リン脂質濃度の低下及びイオン化カルシウム濃度の高値が特徴的であることから、胃切除後の黒色石形成における胆汁組成の変化の重要性を示した。今回の著者の実験において、郭清をとまわった胃切除後には胆嚢のリンパ濾胞の形成が高率、かつ高度であり、胆管炎の所見をみる例も観察されたことから、肝十二指腸間膜の郭清により胆道内の逆行性感染が、郭清を加えない場合に比べ高率に発生し特に色素石の中でも細菌感染と密接な関係をもつとされるビリルビンカルシウム石⁴⁰⁾の形成を促進するものと推測された。

胆道運動を支配する体液性の因子として、CCK はその代表的なものであるが、胃切除後の血中 CCK の動態を胆道運動との関連から検討した報告は以外に少ない。Horwitz ら¹⁾は胃切除後、特にビルロート2法再建後には、食餌摂取後の CCK 分泌が障害され、こらが胆嚢炎の発生や胆石の形成に関与している可能性を指摘した。しかし近年、RIA 法による CCK の特異的な測定が可能となり、胃切除後にはむしろ CCK は多量に分泌されていることが明らかにされつつある。Hopman ら⁴²⁾は20%イントラリビッド 250ml 経口投与後の血中 CCK を RIA 法にて測定したところ、胃切除後患者では健康人に比べ多量の CCK 分泌を認め、

ビルロート1法と2法の再建方法の差はなかったと報告した。また、Inoue ら⁴³⁾は胃切除後1ヵ月において、脂肪食摂取後の胆嚢収縮と CCK の分泌を検討したところ、胃切除後には前に比べ脂肪負荷後 CCK 濃度の急速、かつ著明な上昇とすみやかな低下を認め、それにとまわって、胆嚢は急速な収縮と、最大収縮に達した後の急速な再拡張を示し、胃切除後の特徴的な食後の CCK 分泌動態とそれにとまわって変化する胆嚢運動を明らかにした。著者の実験においても、食餌負荷後のみならず空腹時にも胃切除後には血中 CCK 濃度の高値を認め、胃切除後に観察された胆道運動機能異常が、血中 CCK 動態と密接な関連をもつ可能性がうかがわれた。

ところで、今回の実験において胃切除における肝十二指腸間膜の郭清による胆道運動への影響は、Oddi 筋の基礎圧低下となって著明にあらわれたが、著者はこの変化のもっとも大きな原因を間膜内の広範な神経切離によるものと考えている。その理由の1つとして、間膜内のリンパ管の損傷による影響は、リンパ流のうっ滞から Oddi 筋を含む十二指腸の浮腫となってあらわれ、むしろ基礎圧を上昇させる方向に働くと考えられるからである。また、肝十二指腸間膜内の郭清により迷走神経肝枝はもとより、胆道系に分布する交感神経の大部分も切離されることから、進行胃癌に対し行われる郭清をとまわった胃切除後の病態は、消化性潰瘍に対し行われることのある、胃切除に幹迷切を加えたものとはおのずと異なったものであることを強調したい。

以上、胃切除後には胆嚢の緊張性の低下、胆嚢、Oddi 筋のセルレインに対する運動能の低下、空腹時胆嚢面積、胆管径の増大が認められ、これらが胃切除胆石の生成に大きく関与していると考えられた。さらに、胃切除に肝十二指腸間膜の郭清を加えると、Oddi 筋基礎圧の低下、胆管径の増大がより高度となり、胆汁のうっ滞や胆道内の逆行性感染がより高度となることから胃切除後の結石形成がさらに促進されるものと推論した。

結 論

1. 胆嚢基礎圧、セルレイン負荷後の絶対収縮圧は非郭清群、郭清群ともに胃切除4週後、8週後に低い値を示したが、両群間に差を認めなかった。セルレイン負荷後の胆嚢収縮圧は非郭清群、郭清群ともに全経過を通じて変化なく、両群間に差を認めなかった。

2. Oddi 筋基礎圧は胃切除4週後、8週後に郭清群では低い値を示し、非郭清群と比べても有意に低い

値を示した。一方, Oddi 筋振幅, 収縮回数は全経過を通じて変化なく, 両群間に差を認めなかった。

3. セルレイン負荷後の Oddi 筋基礎圧, 振幅は非郭清群, 郭清群ともに胃切除 4 週後, 8 週後に低い値を示したが, 両群間に差を認めなかった。セルレイン負荷後の Oddi 筋収縮回数は非郭清群, 郭清群ともに全経過を通じて変化なく, 両群間に差を認めなかった。

4. 空腹時胆嚢面積は非郭清群, 郭清群ともに胃切除 4 週後, 8 週後に高い値を示したが, 両群間に差を認めなかった。胆管径は非郭清群, 郭清群ともに胃切除 4 週後, 8 週後に高い値を示し, 郭清群では 4 週後, 8 週後に非郭清群と比べても有意に高い値を示した。

5. 胆嚢胆汁培養は非郭清群, 郭清群ともに 4 週後, 8 週後に陽性例をみたが, 両群間に差を認めなかった。

6. 胆道の病理組織所見では胆嚢リンパ濾胞の形成が, 郭清群では非郭清群に比べ高頻度かつ高度であった。胆管においては郭清群で胆管炎の所見を認めたが, 非郭清群においては認めなかった。

7. 血中 CCK 濃度は対照群に比べ非郭清群, 郭清群ともに空腹時, 食餌負荷後いずれも高い値を示したが, 非郭清群, 郭清群の両群間に差を認めなかった。

以上より, 肝十二指腸間膜の郭清をともなった胃切除後には Oddi 筋基礎圧の低下, 胆管径の拡張が認められ, 胆汁のうっ滞や胆道内の逆行性感染が郭清を加えない場合に比べより高度となることから, 胃切除後の結石形成がさらに促進されるものと推論した。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げるとともに, 終始直接御教示頂いた金沢大学医療短期大学部の永川宅和教授に厚く感謝の意を表します。さらに, 統計学的検討について御教示頂いた金沢大学衛生学教室の橋本和夫教授に深謝いたします。

なお, 本論文の要旨は第37回日本消化器外科学会総会(平成3年2月, 名古屋市)において発表した。

文 献

- 1) Horwitz, A. & Kirson, S. M.: Cholecystitis and cholelithiasis as sequel to gastric surgery, a clinical impression. *Am. J. Surg.*, **109**, 760-762 (1965).
- 2) Johnson, F. E. & Boyden, E. A.: The effect of double vagotomy on the motor activity of the human gall bladder. *Surgery*, **32**, 591-601

(1952).

- 3) Sapala, M. A., Sapala, J. A., Soto, R. A. D. & Bouwman, D. L.: Cholelithiasis following subtotal gastric resection with truncal vagotomy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **148**, 36-38 (1979).

4) 島山俊夫, 香月武人, 北村儀雄, 近藤千博, 崎浜国治: 胃切除後胆石症に関する考察, 日消外会誌, **17**, 1856-1860 (1984).

5) 高橋 徳, 横山英二, 楠原清史, 神頭 勝, 琴浦義尚, 山村武平, 石川羊男, 宇都宮讓二: 各種胃手術後の胆のう収縮能. 日消外会誌, **18**, 2459-2463 (1985).

6) 秋山高儀, 島 弘三, 上田順彦, 佐久間寛, 中川長雄, 永川宅和, 宮崎逸夫: 胃切除後胆石症の検討. 日消外会誌, **19**, 35-41 (1986).

7) 戸張雅晴, 杉山 讓, 鈴木英登士, 小沢正則, 羽田隆吉, 三上泰徳, 近藤正章, 福嶋 貴, 今 充, 小野慶一: 胃癌切除後の胆嚢運動機能の超音波学的検討. 日消外会誌, **20**, 1863-1870 (1987).

8) 青木秀樹, 初瀬一夫, 安富元彦, 横山 茂, 柿原稔, 玉熊正悦: 胃切除後胆石症ならびに胆嚢収縮能の臨床的検討. 日消外会誌, **21**, 1985-1988 (1988).

9) 高橋 徳, 山村武平, 石川羊男, 宇都宮讓二: 胃癌手術と胆嚢病変. 日消外会誌, **21**, 852-857 (1988).

10) 洲上 哲: 胃癌切除後における胆嚢超音波像および胆嚢運動機能. 日外会誌, **90**, 64-73 (1989).

11) 小谷勝祥, 二村雄次, 塩野谷恵彦: Oddi 括約筋運動に及ぼす胃切除の影響. 日消外会誌, **22**, 1482 (1989).

12) Tezuka, M.: Clinical and experimental studies on the postgastrectomy cholelithiasis. *Dokkyo J. Med. Sci.*, **14**, 45-63 (1987).

13) 伊藤 徹, 小西敏郎, 真船健一, 窪田敬一, 照屋正則, 針原 康, 小菅智男, 柴山和夫, 笹子三津留, 出月康夫: 胃切除後の胆嚢機能障害. 日消外会誌, **19**, 2154-2157 (1986).

14) Himeno, S., Tarui, S., Kanayama, S., Kuroshima, T., Shinomura, Y., Hayashi, C., Tateishi, K., Imagawa, K., Hashimura, E. & Hamanaka, T.: Plasma cholecystokinin responses after ingestion of liquid meal and intraduodenal infusion of fat, amino acids, or hydrochloric acid in man, analysis with region specific radioimmunoassay. *Am. J. Gastroenterol.*, **78**, 703-707 (1983).

15) 田島芳雄, 手塚幹雄, 八尾板勤, 門脇 淳, 小暮

洋輝：本邦における胃切除後胆石症の現況．日消外会誌，23，1078-1085 (1990)．

16) Rehnberg, O. & Haglund, U.: Gallstone disease following antrectomy and gastroduodenostomy with or without vagotomy. *Ann. Surg.*, 201, 315-318 (1985).

17) 宮崎逸夫，上野桂一：胃切除後胆石症．臨消内，2，1449-1455 (1987)．

18) Inberg, M. V. & Vuorio, M.: Human gallbladder function after selective gastric and total abdominal vagotomy. *Acta Chir. Scand.*, 135, 625-633 (1969).

19) Takahashi, I., Kern, M. K., Dodds, W. J., Hogan, W. J., Sarna, S. K., Soergel, K. H. & Itoh, Z.: Contraction pattern of opossum gallbladder during fasting and after feeding. *Am. J. Physiol.*, G227-G235 (1986).

20) Parkin, G. J. S., Smith, R. B. & Johnston, D.: Gallbladder volume and contractility after truncal, selective and highly selective (parietal-cell) vagotomy in man. *Ann. Surg.*, 178, 581-586 (1973).

21) Pellegrini, C. A., Lewin, M., Patti, M. G., Thomas, M. J., Ryan, T. & Way, L. W.: Gallbladder filling and response to cholecystokinin are not affected by vagotomy. *Surgery*, 98, 452-458 (1985).

22) 小西一朗，永川宅和，秋山高義，神野正博，太田哲生，沢敏治，東野義信，村井仁，高田道明，上野一夫，浅野栄一，宮崎逸夫：胆石症における術中胆道内圧測定よりみた下部胆道付加手術の適応．日消外会誌，18，685-689 (1985)．

23) Arndorfer, R. C., Stef, J. J., Dodds, W. J., Linehan, J. H. & Hogan, W. J.: Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology*, 73, 23-27 (1977).

24) 三谷栄時，山田英明，小林絢三，表野篤：胆道末端部の病態生理，半導体(感圧素子)を用いた胆道末端部運動の検討．医のあゆみ，89，363-364 (1974)．

25) Muller, E. L., Lewinski, M. A. & Pitt, H. A.: The cholecysto-sphincter of Oddi reflex. *J. Surg. Res.*, 36, 377-383 (1984).

26) Wyatt, A. P.: The relationship of the sphincter of Oddi to the stomach, duodenum and gall-bladder. *J. Physiol.*, 193, 225-243 (1967).

27) 武藤良弘，脇慎治，林輝義，瀬川徹，小原

則博，鮫島恭彦，内村正幸，岡本一也：リンパ濾胞性胆嚢炎 (lymphfollicular cholecystitis) 症例の検討．日消外会誌，13，401-405 (1980)．

28) 中城博見，渡辺照男，原田貞美，久次武晴：リンパ濾胞性胆嚢炎 (lymph follicular cholecystitis) の臨床病理学的ならびに免疫組織学的検討．胆道，4，197-203 (1990)．

29) Geenen, J. E., Hogan, W. J., Dodds, W. J., Stewart, E. T. & Arndorfer, R. C.: Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology*, 78, 317-324 (1980).

30) Liedberg, G. & Halabi, M.: The effect of vagotomy on flow resistance at the choledochoduodenal junction. *Acta Chir. Scand.*, 136, 208-212 (1970).

31) Calabuig, R., Weems, W. A. & Moody, F. G.: Choledochoduodenal flow, effect of the sphincter of Oddi in opossums and cats. *Gastroenterology*, 99, 1641-1646 (1990).

32) Grace, P. A. & Pitt, H. A.: Cholecystectomy alters the hormonal response of the sphincter of Oddi. *Surgery*, 102, 186-194 (1987).

33) 小林絢三，三谷栄時，山田英明：胆道末端部の運動様式，胆汁排出機序に関して，胆と脾，2，29-35 (1981)．

34) Webb, T. H., Lillemoe, K. D. & Pitt, H. A.: Gastrosphincter of Oddi reflex. *Am. J. Surg.*, 155, 193-198 (1988).

35) 矢田清吾，古味信彦：Cholecystokinin-octapeptide およびテトラガストリンの胃，十二指腸並びに乳頭部括約筋運動に及ぼす影響について．日本平滑筋誌，14，101-111 (1988)．

36) Watts, J. M. & Dunphy, J. E.: The role of the common bile duct in biliary dynamics. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 122, 1207-1218 (1966).

37) Corazziari, E., Masi, E. D., Gatti, V., Habib, F. I., Simone, A. D., Primerano, L., Torsoli, A. & Fegiz, G.: Caerulein and sphincter of Oddi pressure activity. *Ital. J. Gastroenterol.*, 14, 239-241 (1982).

38) 中山沃，禰屋俊昭，土屋勝彦，武田美紀子，山里晃弘，渡辺克仁：Caeruleinの胃腸運動および胆道系の運動におよぼす効果．応用薬理，6，1163-1173 (1972)．

39) 小野慶一：Oddi筋の外科臨床，日消外会誌，20，671-679 (1987)．

- 40) 横 哲夫 : ビリルリン石灰石の成因をめぐって. 日消病会誌, 67, 53-66 (1970).
- 41) 白井律郎, 伊勢秀雄, 高橋良延, 北山 修, 森安章人, 佐藤正一, 井上晴之, 鈴木範美, 松野正紀 : 胆石の種類と胆汁組成からみた胃切除後胆石の成因. 日消外会誌, 23, 2350-2354 (1990).
- 42) Hopman, W. P. M., Jansen, J. B. M. J. & Lamers, C. B. H. W.: Plasma cholecystokinin response to oral fat in patients with Billroth I

and Billroth II gastrectomy. Ann. Surg., 199, 276-280 (1984).

- 43) Inoue, K., Huang, Y., Seino, Y., Fuchigami, A., Miyashita, T., Rayford, P. L., Hosotani, R., Suzuki, T., Thompson, J. C., Kogire, M., Tsuda, K. & Tobe, T.: Release of cholecystokinin and gallbladder contraction before and after gastrectomy. Ann. Surg., 205, 27-32 (1987).

Experimental Study on Biliary Motor Activity after Gastrectomy with Dissection of the Hepatoduodenal Ligament Naotaka Kadoya, Department of Surgery (Ⅱ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., 100, 445—464 (1991)

Key words gastrectomy, dissection of the hepatoduodenal ligament, biliary motor activity, biliary stasis, biliary infection

Abstract

Biliary motor activity after gastrectomy with dissection of the hepatoduodenal ligament was studied in mongrel dogs. In the non-dissected group simple gastrectomy was carried out, while in the dissected group gastrectomy with dissection of the hepatoduodenal ligament was carried out. The motor function of the gallbladder and sphincter of Oddi, the morphological changes of the biliary tract and bacterial infection of gallbladder bile were investigated immediately following gastrectomy and on the 4th and 8th week after. In addition, cholecystokinin (CCK) secretion was investigated on the 4th week after gastrectomy. The gallbladder basal pressure and absolute contractile pressure after caerulein injection decreased on the 4th and 8th week after gastrectomy in both groups. The sphincter of Oddi basal pressure showed significantly lower levels on the 4th and 8th week after gastrectomy in the dissected group than in the non-dissected group. The sphincter of Oddi basal pressure and amplitude after caerulein injection decreased on the 4th and 8th week after gastrectomy in both groups. Fasting gallbladder capacity increased on the 4th and 8th week after gastrectomy in both groups, while bile duct diameter showed significantly larger sizes on the 4th and 8th week after gastrectomy in the dissected group than in the non-dissected group. The positive rate of bile culture in the dissected group was no different from in the non-dissected group. In the histopathologic findings, lymph follicular formation in the gallbladder was observed more frequently and widely on the 4th and 8th week after gastrectomy in the dissected group than in the non-dissected group. Detachment of the epithelium, lymphocyte infiltration and ductal proliferation in the bile duct wall was observed in 2 cases from the dissected group on the 4th and 8th week after gastrectomy, while this was not observed in the non-dissected group. Fasting and postprandial plasma CCK concentration was the same in both groups. In conclusion, dissection of the hepatoduodenal ligament in gastrectomy, induces decreased tonus of the sphincter of Oddi and dilatation of the bile duct, which cause bile stasis and biliary infection. It is speculated that these factors promote gallstone formation after gastrectomy.